



TITLE:

無麻酔不動化ネコにおける1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydrochloride (KB-2796)の脳血流量に対する作用

AUTHOR(S):

金澤, 稔郎; 中洲, 庸子; 松田, 昌之; 半田, 譲二

CITATION:

金澤, 稔郎 ...[et al]. 無麻酔不動化ネコにおける1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydrochloride (KB-2796)の脳血流量に対する作用. 日本外科宝函 1986, 55(5): 682-688

ISSUE DATE:

1986-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208646>

RIGHT:

無麻酔不動化ネコにおける 1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]- 4-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydro- chloride (KB-2796) の脳血流量に対する作用

滋賀医科大学脳神経外科

金澤 稔郎, 中洲 庸子, 松田 昌之, 半田 譲二

〔原稿受付：昭和61年6月4日〕

Acute Effects of 1-[Bis(4-fluorophenyl) methyl]-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydrochloride, KB-2796, on the Cerebral Blood Flow in Unanesthetized Cats

TOSHIRO KANAZAWA, YOKO NAKASU, MASAYUKI MATSUDA,
and JYOJI HANDA

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

KB-2796, a new synthetic Ca^{++} entry blocker, has been known to increase the vertebral artery flow, and cerebral cortical blood flow, in anesthetized dogs, and cats, respectively. In this experiment, effects of an intravenous administration of KB-2796 on the regional blood flow in the ectosylvian gyrus, occipital gyrus, thalamus and the medulla, of unanesthetized, immobilized cats were studied using hydrogen clearance method.

Systemic blood pressure showed a mild decrease, but pCO_2 , pO_2 , and pH of the arterial blood remained unchanged during the experiments. An intravenous administration of 0.1 and 0.3 mg/kg of KB-2796 showed a dose dependent increase in the cerebral blood flow in all 4 regions measured, the increase having been most marked in the medulla. Effects of 1.0 mg/kg did not differ significantly from those of 0.3 mg/kg. The cerebral blood flow and blood pressure restored to the steady state values within 30 minutes.

It has been reported that several drugs known to increase the cerebral blood flow in anesthetized experimental animals fail to show any such effects in unanesthetized conditions. It is stressed that KB-2796 does increase the cerebral blood flow significantly in cats in unanesthetized, immobilized condition.

Key words: Calcium entry blocker, Cerebral vasodilation, Hydrogen clearance technique, KB-2796, Regional cerebral blood flow.

索引語：脳血管拡張薬，カルシウム拮抗薬，脳局所血流量，水素クリアランス法，KB-2796.

Present address: Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Seta, Ohtsu, 520-21 Shigaken.

緒 言

近年脳血管障害の治療薬として脳血管拡張薬が汎用されている。脳血管拡張薬は実験動物で脳血流量増加作用を示すことや、摘出脳血管に対して弛緩作用を有することなどから、ヒトにおける脳血流量増加作用を期待して使用される。しかし、実験動物での脳血管拡張薬の評価は pentobarbital をはじめとする麻酔薬の存在下で行なわれたものがほとんどで、無麻酔動物を用いた実験結果は少ない。特に最近ある種の脳血管拡張薬が、pentobarbital 麻酔下では著明に脳血流量を増加させるにもかかわらず、無麻酔の条件下ではこの作用が認められていないという実験結果も報告されており^{3,9)}、脳血管拡張薬の評価に際しては無麻酔動物を用いた実験の重要性が高いと考えられる。

KB-2796 は新たに開発されたカルシウム拮抗薬で、pentobarbital で麻酔したイスで椎骨動脈血流量を増加させ、その作用は冠・大腿および総頸動脈血流量増加作用の約 8~20 倍強力である。また pentobarbital で麻酔したネコの大脳皮質血流量も増加させる（未発表）。今回我々はさらに無麻酔動物の脳循環に対する KB-2796 の作用を評価するために、pancuronium で不動化したネコを用い、hydrogen clearance technique により大脳皮質及び深部、ならびに延髄の脳局所血流量を測定した。

実験材料および方法

体重 2.5~3.8 kg の雌雄雑種成猫を使用した。ketamine hydrochloride (20 mg/kg, i. m.) で軽く麻酔した後気管切開を行ない気管カニューレを挿入した。一侧の大腿動脈および静脈に採血用および薬物投与用のポリエチレンカニューレを挿入し、他側の大腿動脈には血圧測定用のカニューレを挿入した。次いで動物を脳定位固定装置に固定した後、pancuronium bromide (0.25 mg/kg, i. v.) で不動化し、人工呼吸器 (ACOMA, AR-100) を使用して動脈血中 $p\text{CO}_2$ を 26~32 mmHg に保つよう調節呼吸を施した。Pancuronium はその後も 0.1~0.2 mg/kg の用量を適宜静脈内に追加して不動化を維持した。

脳局所血流量測定は hydrogen clearance technique によった⁹⁾。すなわち頭蓋骨の各部位に作成した直径 3~5 mm の burr hole より直径 200 μm の platinum 製 polarographic electrode を、それぞれ ectosylvian gyrus (ES), occipital gyrus (OCC), thalamus (T) およ

び medulla (M) に挿入し増幅器 (M. T. Giken, PHG-300) に導いた。血流量測定時に 5~7% H_2 を血圧に影響を与えぬように 30~60 秒吸入させ、各 electrode より得られる電位変化をペン書き記録器に記録し、 H_2 吸入停止後の clearance curve よりそれぞれの局所血流量を算出した。なお血流量算出にあたっては、最初の 40 秒間を除外し、initial slope 法^{7,12)}を用いた。

動脈圧は圧トランスデューサー（日本光電, MPU-0.5A）を介して測定し、心拍数は脈波で駆動した心拍数計（三栄測器, Type 2140）により測定した。又食道に挿入したサーミスタ温度型センサーにより体温を測定し、動物の体温を 37~38°C に保った。これらの変化は全てポリグラフ（三栄測器, 142-B）に記録した。動脈血中 $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ および pH は blood gas analyser (Radiometer, ABL-2) により測定した。

実験は ketamine を投与してから 3 時間以上経過した後開始した。steady state における測定後、まず 5% CO_2 を約 5 分間吸入させて血流量を測定し、次いで KB-2796 の各用量を投与した。KB-2796 は蒸留水に溶解し、1 ml/kg を 1 分間かけて大腿静脈内に投与し、投与後 5, 30 および 60 分にそれぞれ血流量の測定を行った。

統計処理はすべて投与前値に対する paired-t test によりおこなった。

実験結果

(1) Physiological parameters

5% CO_2 吸入前および KB-2796 各用量投与前の平均動脈圧、心拍数、脳各部位の血流量および血管抵抗は table 1 の如くであった。

(2) 5% CO_2 吸入による効果

5% CO_2 5 分間吸入により、平均動脈圧はわずかであるが有意に上昇し、心拍数は減少した。脳局所血流量は ES, OCC, T, M の各部位で約 60~150% と著明に増加した (table 2, fig. 1)。血流量の増加は T で最も著しく、次いで $M > OCC > ES$ の順であった。脳の各部位における血管抵抗は有意に低下した (fig. 2)。動脈血中 $p\text{O}_2$ は CO_2 吸入により変化しなかったが $p\text{CO}_2$ は増加し、pH は低下した (table 2)。 CO_2 吸入による動脈血中ガスおよび平均動脈圧の変化は、吸入を停止した 30 分後には吸入前値に回復したが、血流量は各部位ともに吸入前値よりも下回り、血管抵抗は吸入前値よりも増加する傾向が認められた (figs. 1, 2)。

(3) KB-2796 静脈内投与の効果

Table 1. Pretreatment values of physiological parameters, cerebral blood flow and cerebral vascular resistance.

Parameters	CO ₂ inhalation n=8	KB-2796 (i.v.)		
		0.1 mg/kg n=7~8	0.3 mg/kg n=7~8	1 mg/kg n=6~8
Mean arterial pressure (mmHg)	143.3±4.4	139.9±5.2	136.5±4.5	137.1±8.3
Heart rate (beats/min)	218.8±6.3	208.1±7.2	211.4±7.4	210.4±8.9
Cerebral blood flow (ml/100 g/min)				
Ectosylvian gyrus	50.1±7.0	44.6±6.8	46.1±7.4	45.1±7.8
Occipital gyrus	42.0±3.6	39.1±4.5	37.4±5.7	39.0±5.3
Thalamus	44.5±4.3	41.0±3.2	37.8±2.9	39.0±3.3
Medulla	33.9±2.2	32.5±3.1	36.5±5.2	39.6±6.8
Cerebral vascular resistance (mmHg/ml/100 g/min)				
Ectosylvian gyrus	3.4±0.5	3.7±0.6	3.6±0.6	3.8±0.7
Occipital gyrus	3.6±0.3	3.8±0.5	4.1±0.5	3.8±0.5
Thalamus	3.5±0.3	3.6±0.3	3.8±0.3	4.0±0.5
Medulla	4.4±0.3	4.6±0.4	4.2±0.5	4.0±0.6

Each value represents the mean±S.E.M.. n: Number of experiments.

KB-2796 (0.1, 0.3, 1 mg/kg) の静脈内投与により平均動脈圧は用量依存性に下降した。心拍数は0.1および0.3 mg/kg においては用量に依存して増加したが1 mg/kg の用量では減少した (table 3, fig. 3)。脳局所血流量は0.1および0.3 mg/kg においては各部位とも

用量相関性に増加したが1 mg/kg の用量ではMを除いて0.3 mg/kg 投与時以上の効果は得られなかったKB-2796 0.3 mg/kg の投与による脳各部位の血流量増加の程度はM>ES>T>OCCの順に大きく、それぞれ増加率で26.5±7.5, 20.2±4.4, 14.4±4.3およ

Table 2. Effects of CO₂ inhalation on blood gas, cerebral blood flow and cerebral vascular resistance in unanesthetized, immobilized cat.

Parameters	Control	CO ₂ inhalation	30 min later
Blood gas			
PaCO ₂ (mmHg)	29.8 ± 1.1	48.4 ± 2.1**	31.1 ± 0.9
PaO ₂ (mmHg)	101.4 ± 1.9	100.5 ± 1.5	103.4 ± 1.5
pH	7.39±0.01	7.23± 0.01**	7.39±0.01
Mean arterial pressure (mmHg)	144.3 ± 4.4	148.0 ± 4.4*	144.4 ± 4.7
Heart rate (beats/min)	218.8 ± 6.3	195.5 ± 7.2**	210.0 ± 8.8
Cerebral blood flow (ml/100 g/min)			
Ectosylvian gyrus	50.1 ± 7.0	80.0 ± 11.1**	44.6 ± 6.8*
Occipital gyrus	42.0 ± 3.6	80.3 ± 9.8**	39.1 ± 4.5*
Thalamus	44.5 ± 4.3	106.3 ± 7.7**	41.0 ± 3.2
Medulla	33.9 ± 2.2	79.3 ± 6.9**	34.0 ± 2.8
Cerebral vascular resistance (mmHg/ml/100 g/min)			
Ectosylvian gyrus	3.4 ± 0.5	2.2 ± 0.4**	3.8 ± 0.6**
Occipital gyrus	3.6 ± 0.3	2.1 ± 0.3**	4.0 ± 0.5
Thalamus	3.5 ± 0.3	1.5 ± 0.1**	3.7 ± 0.3
Medulla	4.4 ± 0.3	2.0 ± 0.2**	4.7 ± 0.4

Each value represents the mean±S.E.M. of 8 experiments. *: p<0.05, **: p<0.01 (paired-t test).

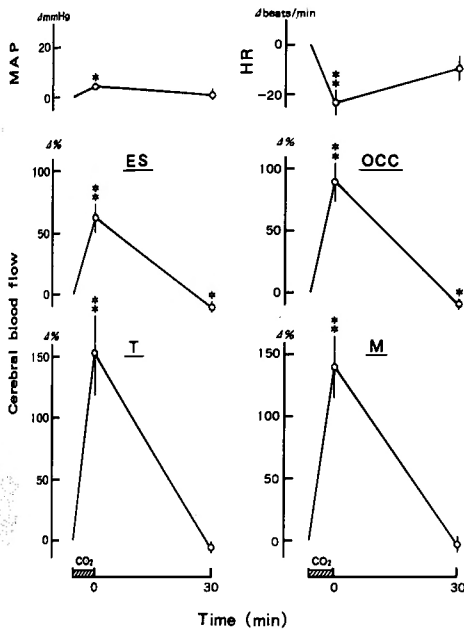


Fig. 1. Effects of CO₂ inhalation on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and cerebral blood flow in unanesthetized, immobilized cats (mean±S.E.M. of 8 experiments). ES: ectosylvian gyrus, OCC: occipital gyrus, T: thalamus, M: Medulla. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (paired-t test).

び $10.0 \pm 2.6\%$ であった (fig. 3). 脳各部位における血管抵抗は OCC では 0.3 および 1 mg/kg で、その他の部位では $0.1, 0.3, 1 \text{ mg/kg}$ のすべての用量においてそれぞれ有意に減少した (fig. 4).

KB-2796 投与による脳局所血流量および動脈圧の変化は投与後30分にはいずれもほぼ投与前のレベルまで復したが、最高用量を投与した時における心拍数減少は投与後30分においてもなお持続していた。

動脈血中 pCO_2 , pO_2 および pH は KB-2796 により何ら影響されなかった (table 3).

考 察

無麻酔不動物ネコにおいて、KB-2796 は静脈内投与により血圧を下降させたにもかかわらず各部位の脳局所血流量を増加させ、脳血管抵抗を減少させた。

最近 Kanda ら³⁾ は脳循環に選択性を有するといわれる⁴⁾ nimodipine が pentobarbital で麻酔したラットでは脳および冠血流量を有意に増加させるが、無麻酔ラットでは冠血流量は増加させるものの脳血流量増加作用は示さないことを radioactive microsphere tech-

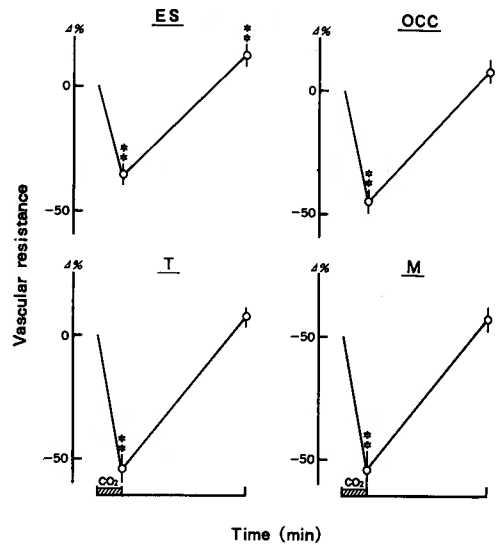


Fig. 2. Effects of CO₂ inhalation on cerebral vascular resistance (mean±S.E.M. of 8 experiments). ES: ectosylvian gyrus, OCC: occipital gyrus, T: thalamus, M: medulla. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (paired-t test).

nique を用いて報告している。また、同じくカルシウム拮抗薬である diltiazem は pentobarbital 麻酔イヌでは冠血流量¹⁰⁾と同様椎骨動脈血流量⁶⁾や大脳皮質局所血流量⁵⁾を増加させるが、不動物 ketamine 麻酔ネコでは静脈内にこれを持続注入しても脳血流量は変化せず、またこれは diltiazem とは構造の異なるカルシウム拮抗薬の verapamil でも同様であったとの hydrogen clearance technique による報告もある⁸⁾。

脳血管拡張薬と呼ばれる化合物のヒトの脳循環に対する作用についてはまだ多くは報告されておらずその治療効果の評価にもなお多くの問題を残しているが、実験動物においてある種の麻酔薬の存在下では強力な脳血流量増加作用を示す脳血管拡張薬が無麻酔下あるいは麻酔薬の種類によっては必ずしも血流量を増加させないというこれらの報告^{3,8)}は、脳血管床の血管拡張薬への反応態度が麻酔薬の有無や種類によって大きく異なる可能性を示すものとして興味がある。

今回の実験では非バルビツレート系で作用持続の短い ketamine を麻酔導入に用いたが、実験は ketamine 投与後3時間以上経過した後に開始したため、ketamine の脳循環動態に対する影響は無視し得ると考える。このような実験条件下で KB-2796 が脳局所血流量増加作用を示したことは、この化合物の脳血管拡張薬

Table 3. Effects of KB-2796 on blood gas, cerebral blood flow and cerebral vascular resistance in unanesthetized, immobilized cat.

Parameters	0.1 mg/kg			0.3 mg/kg			1 mg/kg		
	control	5 min	30 min	control	5 min	30 min	control	5 min	30 min
Blood gas									
PaCO ₂ (mmHg)	31.1 ± 0.9	30.0 ± 0.6	—	30.3 ± 1.0	29.7 ± 0.7	—	28.9 ± 0.5	28.6 ± 0.7	—
PaO ₂ (mmHg)	102.6 ± 1.8	98.7 ± 4.8	—	100.2 ± 3.0	79.3 ± 2.9	—	104.2 ± 2.8	100.6 ± 3.9	—
pH	7.39 ± 0.01	7.40 ± 4.5	—	7.40 ± 0.01	7.41 ± 0.01	—	7.40 ± 0.02	7.39 ± 0.01	—
Mean arterial pressure (mmHg)	139.9 ± 5.2	133.3 ± 4.5	138.9 ± 4.8	136.5 ± 4.7	120.1 ± 4.7	133.6 ± 4.1	137.1 ± 8.3	118.1 ± 10.7**	141.7 ± 6.8
Heart rate (beats/min)	208.1 ± 7.2	214.6 ± 7.2*	211.3 ± 7.2	211.4 ± 7.4	221.6 ± 7.3**	210.3 ± 6.5	210.4 ± 8.9	201.1 ± 9.2	198.3 ± 7.7*
Cerebral blood flow (ml/100 g/min)									
Ectosylvian gyrus	44.6 ± 6.8	48.6 ± 7.7	46.1 ± 7.4	46.1 ± 7.4	56.5 ± 10.2*	51.4 ± 8.6*	45.1 ± 7.8	57.4 ± 12.2	47.9 ± 9.9
Occipital gyrus	39.1 ± 4.5	42.1 ± 6.6	38.0 ± 5.7	37.4 ± 5.7	40.6 ± 5.5**	37.6 ± 5.2	39.0 ± 5.3	42.5 ± 7.7	41.0 ± 7.0
Thalamus	41.0 ± 3.2	44.5 ± 3.9*	37.6 ± 3.0	37.8 ± 2.9	43.0 ± 3.6**	37.4 ± 3.5	36.0 ± 3.3	40.0 ± 4.6	35.4 ± 3.4
Medulla	32.5 ± 3.1	37.8 ± 3.9**	36.8 ± 5.1	36.5 ± 5.2	46.1 ± 6.6*	37.9 ± 4.0	39.6 ± 6.8	54.6 ± 10.6*	45.3 ± 10.6
Cerebral vascular resistance (mmHg/ml/100 g/min)									
Ectosylvian gyrus	3.7 ± 0.6	3.3 ± 0.5*	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.6	2.7 ± 0.5**	3.2 ± 0.5*	3.8 ± 0.7	2.8 ± 0.7**	3.9 ± 0.8
Occipital gyrus	3.8 ± 0.5	3.5 ± 0.4	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.5	3.2 ± 0.3**	3.9 ± 0.4	3.8 ± 0.5	3.0 ± 0.4*	3.9 ± 0.5
Thalamus	3.6 ± 0.3	3.2 ± 0.3**	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.3	2.9 ± 0.3**	3.8 ± 0.4	4.0 ± 0.5	3.2 ± 0.4**	4.2 ± 0.4
Medulla	4.6 ± 0.4	3.8 ± 0.4**	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.5	3.0 ± 0.4**	3.8 ± 0.3	4.0 ± 0.6	2.8 ± 0.6**	3.8 ± 0.6

Each value represents the mean ± S.E.M. of 6 to 8 experiments. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

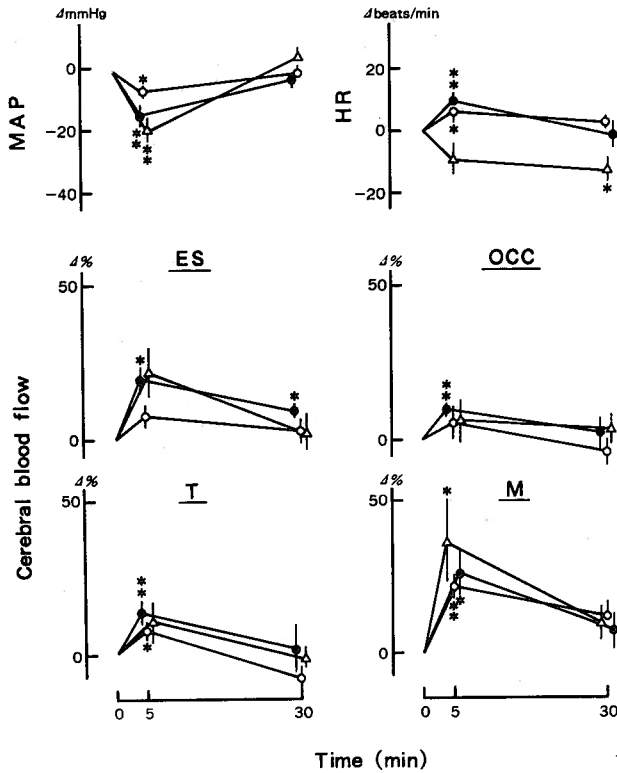


Fig. 3. Effects of intravenous administration of KB-2796 on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and cerebral blood flow (mean \pm S.E.M. of 6 to 8 experiments). *EC*: ectosylvian gyrus, *OCC*: occipital gyrus, *T*: thalamus, *M*: medulla. ○: 0.1 mg/kg, ●: 0.3 mg/kg, △: 1 mg/kg. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (paired-t test).

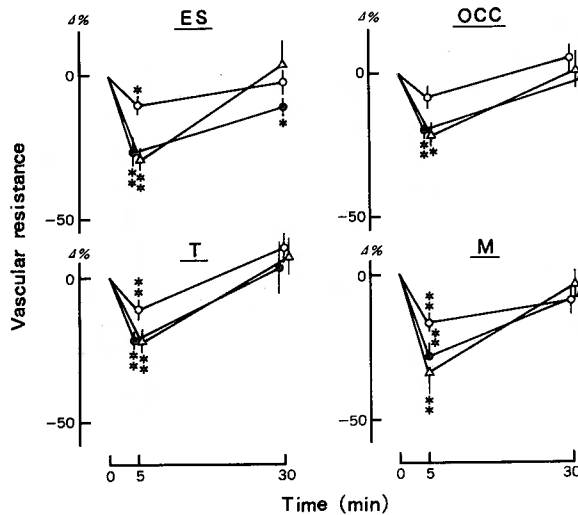


Fig. 4. Effects of intravenous administration of KB-2796 on cerebral vascular resistance (mean \pm S.E.M. of 6 to 8 experiments). *ES*: ectosylvian gyrus, *OCC*: occipital gyrus, *T*: thalamus, *M*: medulla. ○: 0.1 mg/kg, ●: 0.3 mg/kg, △: 1 mg/kg. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (paired-t test).

としての臨床的有用性を示唆する。この際、各用量において各測定部位の脳血管抵抗が有意に低下したが動脈血中 $p\text{CO}_2$ はまったく変化せず、この KB-2796 による脳血流量増加はこの化合物の脳血管に対する直接作用によるものと考えられる。

KB-2796 が麻酔したイヌにおいて椎骨動脈血流量に対して高い選択性をもつことが既にみとめられているが、今回の hydrogen clearance technique による結果でも、KB-2796 の脳血流量増加作用は M でもっとも著明にみとめられ、その反応に明らかな部位差がみとめられたことは注目される。

今回の実験で KB-2796 による脳局所血流量の増加は約 10~40% で、もっとも強力な脳血管拡張因子である CO_2 吸入のそれに比べて明らかに軽度であった。また麻酔イヌにおける KB-2796 の椎骨動脈血流量増加作用の程度 (約 100~150%) と比較しても明らかに低値である。脳血管拡張薬のヒト脳血流量に対する効果は ^{133}Xe -clearance 法による測定では約 10~30% と一般に低く^{1,2,11)}、今回無麻酔不動物で得られた血流量増加の程度とよく一致している。

本実験の結果は KB-2796 が有用な脳血管拡張薬であることを示すと同時に、無麻酔不動物における脳局所血流量測定が、脳血管拡張薬のヒトの脳循環に対する効果を予測するのに適した評価法である可能性を示唆する。

要 約

1. KB-2796 は 0.1, 0.3 mg/kg の静脈内投与により無麻酔・不動物ネコの脳血流量を用量相関的に増加させた。1.0 mg/kg の効果は 0.3 mg/kg のそれと有意の差はなかった。
2. hydrogen clearance technique による測定で、KB-2796 のネコ脳血流量増加作用には部位差がみられ、作用は延髄でもっともつよかった。
3. 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg の投与で血圧はやや低下したが、この変化は脳血流量増加作用とともに約 30 分で消失した。

参 考 文 献

- 1) Bertel O, Conen D, Radü EW, et al.: Nifedipine in hypertensive emergencies. *Br med J* **286**: 19-21, 1983
- 2) Gaab MR, Haubitz I, Brawanski A, et al.: Acute effects of nimodipine on the cerebral blood flow and intracranial pressure. *Neurochirurgia* **28**: 93-99, 1985
- 3) Kanda K, Flaim SF: Effects of nimodipine on cerebral blood flow in conscious rat. *J Pharmacol Exp Ther* **236**: 41-47, 1986
- 4) Kazda S, Garthoff B, Krause HP, et al.: Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments. *Arzneim-forsch* **32**: 331-338, 1982
- 5) Murata S, Nagao T, Nakajima H: Cerebral vasodilation and spasmolytic activity of diltiazem in anesthetized animals. *Jpn J Pharmacol* **2**: 1033-1040, 1982
- 6) Nagao T, Murata S, Ikezawa K, et al.: Effects of diltiazem on hemodynamics and His bundle electrogram in the anesthetized dog. *Folia Pharmacol Japon* **77**: 195-203, 1981 (in Japanese)
- 7) Pasztor E, Symon L, Dorsch NWC, et al.: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. *Stroke* **4**: 556-567, 1973
- 8) Roy MW, Dempsey RJ, Meyer KL, et al.: Effects of verapamil and diltiazem on acute stroke in cats. *J Neurosurg* **63**: 929-936, 1985
- 9) Rozza Dionigi A, Lanza E, Favalli L, et al.: Effect of suloctidil on cerebral circulation patterns of conscious rabbits. *Arzneim-forsch* **36**: 194-196, 1986
- 10) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, et al.: Pharmacological studies on a new 1, 5-benzothiazepine derivative (CRD-401). 1. Cardiovascular actions. *Arzneim-forsch* **21**: 1338-1343, 1971
- 11) Takenaka T, Handa J: Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* **17**: 1-11, 1979
- 12) Tamura A, Asano T, Tak Y, et al.: Measurement of cerebral blood flow with hydrogen clearance method. Technique and comparative study with the venous out flow method. *Brain Nerve (Tokyo)* **30**: 47-54, 1978 (in Japanese)